



[REDACTED]

(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

(12) **Patentschrift**  
(10) **DE 197 44 135 C 1**

(51) Int. Cl. 6:  
**A 61 L 27/00**  
A 61 K 31/557  
A 61 K 31/565  
C 09 D 5/00  
C 09 D 175/04

(21) Aktenzeichen: 197 44 135.1-45  
(22) Anmeldetag: 29. 9. 97  
(43) Offenlegungstag: -  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 25. 3. 99

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(73) Patentinhaber:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:  
Krause, Werner, Prof. Dr., 13505 Berlin, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

DE	44 35 652 A1
DE	43 34 272 A1
DE	35 24 451 A1
DE	42 93 170 T1
US	55 99 352
US	49 57 119
US	47 58 435
EP	03 06 212 A2
WO	95 03 036 A1
WO	94 13 268 A1

(54) Beschichtete medizinische Implantate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe

(57) Die Erfindung betrifft Mittel zur Herstellung von beschichteten, wirkstoffabgebenden medizinischen Implantaten, z. B. Stents, die so präparierten Implantate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

**DE 197 44 135 C 1**

**DE 197 44 135 C 1**

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mittel zur Herstellung von beschichteten, wirkstoffabgebenden medizinischen Implantaten, z. B. Stents, die so präparierten Implantate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

## Stand der Technik

Implantate, vor allem Stents sind Stand der Technik (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch 257. Auflage, Verlag W. de Gruyter). Stents sind selbstexpandierende Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z. B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangstent). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschluß (z. B. Atherosklerose) oder Druck von außen (z. B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen Eingriffen (z. B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt.

So ist z. B. aus der Internationalen Patentanmeldung WO 94/13268 ein Stent bekannt, der im Körper nach und nach einen Wirkstoff frei setzt. Aus dem Patent US 5,599,552 ist eine Polymerzusammensetzung bekannt, die im Körper gelieren kann. In fester Form stellt sie ein Implantat dar, das nach und nach einen Wirkstoff freisetzen kann.

Es besteht nun das Problem, daß das medizinische Implantat für den Organismus einen Fremdkörper darstellt und es zu Unverträglichkeitsreaktionen kommt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, medizinische Implantate zur Verfügung zu stellen, die besser verträglich sind als herkömmliche medizinische Implantate.

Diese Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen medizinischen Implantate gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind.

## Beschreibung der Erfindung

Die oben geschilderte Aufgabe wird erfundungsgemäß dadurch gelöst, daß die Oberfläche der medizinischen Implantate mit einem Polymer beschichtet wird, in das mindestens ein Wirkstoff auf der Basis von Epothilon, z. B. Epothilon A oder B oder ein Derivat von Epothilon, sowie eventuell weitere Wirkstoffe, wie z. B. thromboseverhindernde Substanzen und/oder Östrogene und/oder Kortikosteroide eingearbeitet sind. Epothilon und seine Synthese sind aus der Literatur bekannt (Höfle et al., Angew. Chem. 108: 1671-3 (1996), Schinzer et al., Angew. Chem. 109 : 543-4 (1997)). In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann der Wirkstoff Epothilon auch ohne Polymer direkt auf das medizinische Implantat aufgebracht werden.

Die erfundungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus dem medizinischen Implantat, evtl. aus einem Polymer auf der Oberfläche des Implantats und mindestens einem Wirkstoff aus der Klasse der Epothilone.

Die Erfindung betrifft aber auch Vorrichtungen, Substanzen, Lösungen und Behältnisse für die erfundungsgemäße Beschichtung von Implantaten, z. B. in Form eines Kits. Derartige Kits können vom Mediziner vor Ort für die Beschichtung von ausgewählten Implantaten verwendet werden.

Als Grundkörper können die handelsüblichen Implantante verwendet werden, bei den Stents z. B. ein Wiktor-Stent, ein Strecker-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent.

Als Polymere kommen beispielsweise Polyurethane, Polylactide, gemischte Polylactid-glycolide oder andere, in der

## Literatur beschriebene Polymere in Betracht.

Die erfundungsgemäßen Implantate – beschrieben an Hand von Stents – können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

5 1.1 Ein unbeschichteter Stent wird zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet. Dazu wird das Polymer in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent 10 in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Anschließend wird der Stent in eine Lösung von Epothilon A in Ethylacetat getaucht und getrocknet.

15 Dieser Prozeß kann – je nach der gewünschten Beladung mit Epothilon – mehrfach wiederholt werden. Der wirkstoffbeladene Stent ist gebrauchsfertig.

1.2 In einer Variante des Verfahrens nach 1.1 wird folgendermaßen vorgegangen: Die Beschichtung mit Polymer und 20 Wirkstoff erfolgt abwechselnd, so daß abwechselnd Schichten mit Polymer und Epothilon entstehen.

1.3 Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Polymer und den Wirkstoff, Epothilon, im selben Lösungsmittel, z. B. Chloroform oder Ethylacetat zu lösen und so in einem 25 Schritt auf den Stent aufzubringen.

1.4. In einer weiteren Variante kann zusätzlich zu Epothilon oder einem Epothilon-Derivat ein anderer Wirkstoff aufgebracht werden. Beispiele für andere Wirkstoffe sind thromboseverhindernde Arzneimittel, wie z. B. Iloprost, Östrogene, wie zum Beispiel Ethinylöstradiol oder Kortikoid, wie z. B. Dexamethason, Fluocortolon, Difluorcortolon oder deren Ester.

2.1 Ein unbeschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Die "Aktivierung" des Stents erfolgt nun dadurch, daß der derartig modifizierte Stent in eine wäßrige Lösung von Epothilon getaucht wird. Dabei wird der Wirkstoff in 35 das Cyclodextrin eingebaut. Der Stent ist nun gebrauchsfertig.

2.2 Die oben beschriebenen Verfahren werden im allgemeinen bei Temperaturen von 0-80°C durchgeführt. Bei der Beschichtung des Stents mit dem Polymer können in Abhängigkeit von dem jeweiligen Polymer Lösemittel eingesetzt werden. Bei Einsatz eines nichtwässrigen Lösemittels soll dieses vor der Implantation entfernt werden.

2.3 Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

2.4 Die erfundungsgemäßen Implantate lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Die erfundungsgemäßen Implantate sind physiologisch gut verträglich.

Der besondere Vorteil der erfundungsgemäßen Implantate ist, daß der Mediziner vor Ort einen Stent nach seinen Bedürfnissen auswählen und den ausgewählten Stent dann durch das beschriebene Verfahren aktivieren kann. Die wenigen dazu nötigen Stoffe und Lösungen können entsprechend vorbereitet angeliefert werden, so daß der entsprechende Mediziner nur noch den unbeschichteten Stent in der vorgegebenen Reihenfolge in die einzelnen Lösungen tauchen muß. Die Erfindung betrifft somit auch solche für die

erfindungsgemäßen Verfahren vorbereiteten Stoffe, Lösungen und Zubereitungen (Kits) und Behältnisse.

#### Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

#### Beispiel 1

Als Polymer wird Polyurethan verwendet, das durch Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat und Butandiol als Kettenverlängerer erhältlich ist. Die Stents werden dadurch beschichtet, daß sie in eine 5%ige Chloroform-Lösung des Polymers eingetaucht werden. Danach läßt man sie einer Reinraum-Trockenkammer bei Zimmertemperatur trocknen. Die durchschnittliche Schichtdicke beträgt 20 µm. Die Belegung mit Epothilon A erfolgt durch Eintauchen des polymerbeschichteten Stents in eine wäßrige Lösung von Epothilon A (0,5 mg/ml). Nach dem Trocknen ist der Stent gebrauchsfertig.

#### Beispiel 2

Die Beschichtung des Stents mit dem Polymer und die anschließende Beschichtung mit Epothilon A erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Allerdings wird der Stent jetzt abwechselnd in eine Lösung mit dem Polymer und – nach dem Trocknen – in eine wäßrige Lösung von Epothilon A eingetaucht. Dadurch entsteht ein mehrlagiger Aufbau. Die Menge an inkorporiertem Wirkstoff kann über die Anzahl der Epothilon-haltigen Schichten gesteuert werden. Nach dem letzten Trocknungsgang wird der Stent implantiert.

#### Beispiel 3

Die Beschichtung erfolgt wie unter Beispiel 2 beschrieben. Allerdings wird der Stent jetzt abwechselnd in eine Lösung mit dem Polymer und – jeweils nach dem Trocknen – in eine wäßrige Lösung von Epothilon A oder Iloprost oder einer Lösung eines Östrogenderivates oder Kortikoids in Chloroform eingetaucht. Die Reihenfolge der Beschichtungsmaterialien (Polymer bzw. Wirkstoff) kann variiert werden. Dadurch entsteht ein mehrlagiger Aufbau. Die Menge an inkorporiertem Wirkstoff kann über die Anzahl der jeweiligen Schichten gesteuert werden. Nach dem letzten Trocknungsgang wird der Stent implantiert.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von Epothilon oder Epothilon-Derivaten zur Herstellung eines Implantates zur Verhinderung von Restenose.
2. Medizinische Implantate, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der Oberfläche des Implantats ein Epothilon-Derivat befindet.
3. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der Oberfläche des Implantats weitere Wirkstoffe befinden.
4. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Implantate entweder aus einem Polymer bestehen oder auf der Oberfläche ein Polymer enthalten, das Epothilon-Derivat und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe freisetzen kann.
5. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Wirkstoff ein Prostaglandinderivat enthalten ist.
6. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 3, da-

durch gekennzeichnet, daß als weiterer Wirkstoff ein Östrogen enthalten ist.

7. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Wirkstoff ein Kortikoid enthalten ist.

8. Stents, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der Oberfläche des Stents ein Epothilon-Derivat befindet.

9. Stents gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der Oberfläche des Stents weitere Wirkstoffe befinden.

10. Vorbereiterter Kit zur Beschichtung medizinischer Implantate, dadurch gekennzeichnet, daß ein Epothilon-Derivat enthalten ist.

11. Kit gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein Polymer enthalten ist.

12. Kit gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein Lösungsmittel enthalten ist.

13. Kit gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein weiterer Wirkstoff enthalten ist.

14. Kit gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß als weiterer Wirkstoff ein Prostaglandinderivat, ein Östrogen oder ein Kortikoid enthalten ist.



- Leerseite -